

Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien

Umsetzung in innerstaatliches Recht

Hintergrund

Zur Kompetenz der Europäischen Union (EU) gehört es, Maßnahmen zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zu ergreifen, die die Errichtung und Funktion des Binnenmarktes zum Gegenstand haben (Art. 114 Abs. 1 AEUV [1]). Das betrifft auch den Sektor der Arzneimittel, die Waren besonderer Art sind und eine wichtige Rolle im Gesundheitswesen spielen. Die Europäische Kommission hat bei ihren Rechtssetzungsvorschlägen ein hohes Gesundheitsniveau einzuhalten und die wissenschaftlichen Ergebnisse und neuen Entwicklungen zu berücksichtigen (Art. 114 Abs. 3 AEUV). Darüber hinaus dient die Harmonisierung des Arzneimittelrechts in der EU auch dazu, hochwertige Arzneimittel für Patientinnen und Patienten zugänglich zu machen.

Vor Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 [2] über Arzneimittel für neuartige Therapien gab es für die biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte (Tissue-Engineering-Produkte, TEP) keine einheitlichen Regelungen in den EU-Mitgliedstaaten. In einigen Mitgliedstaaten wurden Produkte aus dem Bereich der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zur Regeneration oder Reparatur von Geweben des Bewegungsapparats (Knorpel, Knochen et cetera) teilweise dem Medizinprodukterecht mit der Begründung zugeordnet, dass der hauptsächliche Wirkmechanismus nicht (wie für Arzneimittel angenommen) pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch, sondern vielmehr als physikalisch anzuse-

hen sei. In Deutschland waren dagegen alle biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte grundsätzlich als somatische Zelltherapeutika (§ 4 Abs. 20 AMG) zu qualifizieren und damit dem Arzneimittelrecht zugeordnet. Die uneinheitliche Regelungssituation veranlasste die Europäische Kommission, einen Vorschlag für eine Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien vorzulegen, der im Jahr 2007 in erster Lesung vom Europäischen Parlament und dem Rat verabschiedet wurde.

Für die Schaffung eines gemeinsamen Rechtsrahmens für Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gab es verschiedene Gründe: Es handelt sich bei fast allen dieser Arzneimittel um Produkte, bei denen Zellen oder Gewebe mit hochinnovativen Verfahren bearbeitet werden. Eine Abgrenzung der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte von den somatischen Zelltherapeutika ist aus fachlicher Sicht nicht möglich. Es war daher sinnvoll, diese besonderen Produkte in einer Kategorie zusammenzufassen und spezifische Anforderungen festzulegen. Auch die pharmazeutischen Unternehmer, die Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte herstellen, zeichnen sich in der Mehrzahl durch gemeinsame Eigenschaften aus: Es handelt sich zu meist um kleinere oder mittlere Unternehmen (KMU) oder akademische Einrichtungen und Krankenhäuser mit begrenzter regulatorischer Expertise. Auch auf diese Situation wurde in der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 durch besondere Anreize

und nicht zuletzt durch die Ausnahmeregelung in Art. 28 Abs. 2 eingegangen.

Kernelemente der Verordnung

Die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 hat für die Arzneimittel für neuartige Therapien einen neuen Rechtsrahmen geschaffen, der die Besonderheiten dieser Arzneimittel berücksichtigt.

Der Begriff „Arzneimittel für neuartige Therapien“, der bereits im Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG [3] in der durch die Richtlinie 2003/63/EG [4] geänderten Fassung definiert war und die Begriffe der Gentherapeutika und der somatischen Zelltherapeutika umfasste, wurde mit der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 um den Begriff der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte erweitert. Auch diese wurden damit grundsätzlich dem Arzneimittelrecht zugeordnet.¹

Weitere Kernelemente der Verordnung sind die Einführung einer obligatorischen zentralen europäischen Zulassung für Arzneimittel für neuartige Therapien, die Etablierung eines neuen Ausschusses für neuartige Therapien bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), spezielle Regelungen für Herstellung, Pharmakovigilanz und Rückverfolgung, spezielle Gebührenregelungen und Anreize für die überwiegend betroffenen klein-

¹ Im Fall von zell- oder gewebebasierten Produkten menschlichen Ursprungs sind Entnahme und Testung nach der Richtlinie 2004/23/EG durchzuführen, die in den Mitgliedstaaten umgesetzt worden ist.

und mittelständischen pharmazeutischen Unternehmer sowie eine Ausnahmeregelung in Art. 28 Abs. 2 der Verordnung für nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien (sogenannte Krankenhaus-Ausnahme).

Diese sogenannte Krankenhaus-Ausnahme, die im Verlauf der Verhandlungen zu den umstrittensten Teilen der Verordnung zählte, war im Vorschlag der Europäischen Kommission zunächst ausschließlich als „Krankenhaus-Ausnahme“ vorgesehen: Arzneimittel für neuartige Therapien sollten für den Fall der Herstellung und Anwendung im selben Krankenhaus von den Vorschriften des Arzneimittelrechts ausgenommen werden. Im Verlauf der Verhandlungen wurde deutlich, dass diese Regelung hinsichtlich der Sicherheitsanforderungen, aber auch hinsichtlich der durch die Ausnahme begünstigten Hersteller abgeändert werden musste. Dies hing vor allem mit der unterschiedlichen Struktur der Gesundheitsversorgung und der unterschiedlichen Verteilung der Herstellertypen (Krankenhäuser beziehungsweise KMU) in den Mitgliedstaaten zusammen. Als Kompromiss wurde daher die Ausnahme für die „nicht routinemäßige“ Herstellung formuliert, die unabhängig von der Art des Herstellers eine Ausnahme von der Zulassungspflicht vorsieht, andererseits aber Anforderungen an die Qualität der Herstellung, die Rückverfolgung und Pharmakovigilanz festlegt.

Umsetzungsbedarf für EG-Vorschriften im Allgemeinen

Grundsätzlich gilt nach Art 288 AEUV, dass EG-Richtlinien des Europäischen Parlaments und des Rates innerhalb der im Rechtsakt festgelegten Fristen von den Mitgliedstaaten in nationales Recht umzusetzen sind, während EG-Verordnungen in den Mitgliedstaaten unmittelbar gelten. Die Umsetzung einer EG-Verordnung in nationales Recht ist damit prinzipiell nicht erforderlich.

Von diesem Grundsatz gibt es eine Reihe von Ausnahmen. So kann es erforderlich sein, das nationale Recht an die mit Inkrafttreten einer EG-Verordnung geänderte Rechtslage anzupassen, um Inkompatibilitäten zu vermeiden. Des Weiteren können in einer EG-Verordnung einzelne Artikel oder Teile von EG-Richtlinien

geändert werden, sodass eine Umsetzung in nationales Recht nach der allgemeinen Regel erforderlich ist. Schließlich kann eine Interpretation von Vorschriften einer EG-Verordnung im nationalen Recht sinnvoll sein.

Umsetzungsbedarf im Hinblick auf die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

Im Fall der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 war eine Anpassung des deutschen Rechts mit Blick auf die im europäischen Recht neu vorgenommene Zuordnung der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zum Arzneimittelrecht – im Gegensatz zu anderen Mitgliedstaaten – nicht notwendig. Diese waren bereits im Arzneimittelgesetz (AMG) als Unterfall der somatischen Zelltherapeutika erfasst.

Mit Art. 28 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 wurde jedoch zugleich die Richtlinie 2001/83/EG geändert. Mit dieser Änderung erfolgte einerseits eine Klarstellung der Begriffsbestimmungen im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien (Art. 1 Nr. 4a der Richtlinie 2001/83/EG) und andererseits eine Ausnahme vom Anwendungsbereich der Richtlinie für nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien (Art. 3 Nr. 7 der Richtlinie 2001/83/EG). Obwohl die EG-Verordnung einschließlich der Begriffsbestimmungen seit ihrem Inkrafttreten unmittelbar in Deutschland gilt, bedurfte es vor allem wegen der Ausnahmeregelung einer entsprechenden Begriffsbestimmung im Arzneimittelgesetz. Notwendig war darüber hinaus eine formale Anpassung der Begriffsbestimmungen mit Zuordnung der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zu den Arzneimitteln für neuartige Therapien.

Umsetzung im Arzneimittelgesetz

Mit dem Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009 [5] (nachfolgend 15. AMG-Novelle) wird das Arzneimittelgesetz an die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 angepasst. Es werden der Begriff „Arzneimittel für neuartige Therapien“, die Ausnahmeregelung des Art. 28 Nr. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007

sowie Übergangsvorschriften im Arzneimittelgesetz ergänzt.

Begriff „Arzneimittel für neuartige Therapien“

Die gebotene Anpassung der Begriffsbestimmungen erfolgt in § 4 AMG. Eine wörtliche Übernahme der Begriffsbestimmungen aus den EG-Vorschriften in das Arzneimittelgesetz erschien während der Erarbeitung des Referentenentwurfs zur 15. AMG-Novelle nicht sachgerecht, da die Begriffsbestimmungen für Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika im Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG mehrere Seiten umfassten und auch die Begriffsbestimmung für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte in Art. 2 Abs. 1 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 umfangreich ist. Vor diesem Hintergrund wurde die Technik des Verweises in § 4 Abs. 9 AMG gewählt, mit dem der Begriff der Arzneimittel für neuartige Therapien in das Arzneimittelgesetz eingeführt wird: „(9) Arzneimittel für neuartige Therapien sind Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte nach Art. 2 Absatz 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 324, S. 121).“

§ 4 Abs. 9 AMG verweist somit unmittelbar auf den in Art. 2 Abs. 1 Buchstabe a in Verbindung mit Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 definierten Begriff des biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukts:

„Ein biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt ist ein Produkt,

- das biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthält oder aus ihnen besteht und
- dem Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder das zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht wird.“²

² Zu weiteren Einzelheiten siehe Art. 2 Abs. 1 Buchstabe b bis d der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007.

Über die Verweisung in Art. 2 Abs. 1 Buchstabe a der Verordnung auf die Begriffsbestimmungen im Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG werden auch die Begriffsbestimmungen für Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika in das Arzneimittelgesetz integriert. Durch diese Verweisungstechnik werden zudem zukünftige Änderungen der Begriffsbestimmungen im europäischen Recht erfasst und eine verzögerte Anpassung im nationalen Recht vermieden. Im Komitologieverfahren vorgenommene Änderungen des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG können damit ohne Zeitverzögerung in das Arzneimittelgesetz einfließen.

Durch die Richtlinie 2009/120/EG der Kommission vom 14. September 2009 [6] wurden zwischenzeitlich die Begriffsbestimmungen für Gentherapeutika und somatische Zelltherapeutika wie auch die Anforderungen an die Unterlagen für die zentrale Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien in [...] der Richtlinie 2001/83/EG an den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik angepasst. Danach werden Gentherapeutika wie folgt definiert (Anhang I Teil IV Abschnitt 2.1):

„Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.
- b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.“

Die in Buchstabe a und b der Vorschrift genannten Voraussetzungen müssen kumulativ vorliegen. Nicht als Gentherapeutika gelten nach Satz 2 der Vorschrift Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten. Sie fallen unter den Begriff der Impfstoffe. Dies wird durch die 15. AMG-Novelle in § 4 Abs. 4 AMG klargestellt werden.

Für somatische Zelltherapeutika enthält Anhang I Teil IV Abschnitt 2.2 der Richtlinie nunmehr folgende Begriffsbestimmung:

„Unter einem somatischen Zelltherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:

- a) Es besteht aus Zellen oder Gewebe, die substanziiell bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte klinische Verwendung relevant sind, verändert wurden, oder aus Zellen oder Gewebe, die im Empfänger im Wesentlichen nicht denselbe(n) Funktion(en) dienen sollen wie im Spender, oder es enthält derartige Zellen oder Gewebe.
- b) Ihm werden Eigenschaften zur Behandlung, Vorbeugung oder Diagnose von Krankheiten durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkungen der enthaltenen Zellen oder Gewebe zugeschrieben und es wird zu diesem Zweck im Menschen verwendet oder ihm verabreicht.“

Die im Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 aufgeführten Bearbeitungsverfahren gelten auch hier nicht als substanziielle Bearbeitung.

Die Richtlinie ist Anfang Oktober 2009 in Kraft getreten. Mit Inkrafttreten der Richtlinie und der 15. AMG-Novelle gelten diese neuen Begriffsbestimmungen über die Verweisung in § 4 Abs. 9 AMG unmittelbar.

Infolge des neuen § 4 Abs. 9 AMG entfallen die Begriffsbestimmungen für Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika und xenogene Zelltherapeutika in § 4 Abs. 9, 20 und 21 AMG. Der Begriff „xenogene Zelltherapeutika“ in § 4 Abs. 21 AMG wird durch den Begriff „xenogene Arzneimittel“ ersetzt, um zukünftig auch solche Arzneimittel zu erfassen, die aus tierischen Geweben bestehen (zum Beispiel tierische Organe) oder aber nicht von der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 erfasst werden, weil sie zum Beispiel nicht substanziiell bearbeitet werden [7]. Die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes werden mit der

15. AMG-Novelle entsprechend redaktionell angepasst.³

Anwendungsbereich der Ausnahmeregelung

Die Ausnahmeregelung für nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien wird im neuen § 4b AMG (Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Arzneimittel) im Arzneimittelgesetz geregelt. Der Anwendungsbereich ist auf der Grundlage des Art. 28 Nr. 2 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 in § 4b Abs. 1 Satz 1 AMG wie folgt normiert:

“(1) Für Arzneimittel für neuartige Therapien, die im Geltungsbereich dieses Gesetzes

1. als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben,
2. nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und
3. in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet werden, finden [...] Anwendung.“

Der Anwendungsbereich ist nur dann eröffnet, wenn die Verschreibung, die Herstellung und die Anwendung ausschließlich in Deutschland stattfinden. Eine Herstellung von nicht routinemäßig hergestellten Arzneimitteln für neuartige Therapien im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes für Patientinnen und Patienten außerhalb von Deutschland (zum Beispiel in EU-Mitgliedstaaten) ist nicht zulässig, es sei denn, Verschreibung und Anwendung erfolgen ebenfalls im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes. Die Herstellung kann auch außerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung erfolgen [vergleiche Art. 28 Nr. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007].

Der Begriff „spezifische Qualitätsnormen“ in § 4b Abs. 1 Satz 1 Nr. 2 AMG geht auf Art. 28 Nr. 2 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 zurück. Er umfasst sowohl Aspekte der Herstellungs- als auch der Produktqualität, insbesondere die in § 14 Abs. 1 Nr. 6a AMG geforderte Herstellung

³ Vergleiche zum Beispiel §§ 13 Abs. 4, 15 Abs. 3a, 42 Abs. 9 und 77 Abs. 2 AMG.

und Prüfung von Arzneimitteln für neuartige Therapien nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie die Vorschriften zur Qualitätssicherung und -kontrolle.

Der in der Verordnung verwendete Begriff „Krankenhaus“ wurde in § 4b Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 AMG mit dem Begriff „spezialisierte Einrichtung der Krankenversorgung“ umgesetzt. Letzterer ist bereits in § 14 Abs. 2 Satz 2 TFG [8] definiert und umfasst zum einen staatliche und kommunale Krankenhäuser (Krankenhaus), zum anderen private Kliniken und einzelne Arztpraxen (andere ärztliche Einrichtungen), also neben der stationären auch die ambulante Anwendung. Da es sich bei den Arzneimitteln für neuartige Therapien um technisch höchst anspruchsvolle Arzneimittel handelt, müssen die Einrichtungen spezialisiert sein. So ist zum Beispiel bei der Anwendung von autologen Chondrozytenprodukten neben der notwendigen Fachqualifikation [9] ein produktspezifisches Fachwissen erforderlich, das zum Beispiel durch Schulungen des Herstellers vermittelt werden kann.

Begriffsbestimmung „nicht routinemäßige Herstellung“

In der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 wird der Begriff der nicht routinemäßigen Herstellung nicht definiert. Um den Anwendungsbereich der Ausnahmeregelung hinreichend zu bestimmen, wird in § 4 Abs. 2 AMG folgende Definition eingeführt:

“(2) Nicht routinemäßig hergestellt im Sinne von Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 werden insbesondere Arzneimittel,

1. die in geringem Umfang hergestellt werden, und bei denen auf der Grundlage einer routinemäßigen Herstellung Abweichungen im Verfahren vorgenommen werden, die für einen einzelnen Patienten medizinisch begründet sind, oder
2. die noch nicht in ausreichender Anzahl hergestellt worden sind, so dass die notwendigen Erkenntnisse für ihre umfassende Beurteilung noch nicht vorliegen.“

Es handelt sich um eine nicht abschließende Aufzählung von Regelbeispielen. Damit soll dem raschen Fortschritt von

Zusammenfassung · Abstract

Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:14–19 DOI 10.1007/s00103-009-0985-3
© Springer-Verlag 2009

A. Dwenger · J. Straßburger · W. Schwerdtfeger

Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien. Umsetzung in innerstaatliches Recht

Zusammenfassung

Die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 hat für die Arzneimittel für neuartige Therapien (Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte) einen neuen Rechtsrahmen geschaffen. Sie gilt in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union unmittelbar und bedarf grundsätzlich keiner Umsetzung in nationales Recht. Die mit der Verordnung erfolgte Änderung der Richtlinie 2001/83/EG führt allerdings zu einem Umsetzungs- und Anpassungsbedarf des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG), dem mit der 15. AMG-Novelle nachgekommen wird. Insbesondere werden

der Begriff „Arzneimittel für neuartige Therapien“ sowie Sondervorschriften für nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien, die auf die Ausnahmeregelung in Art. 28 Nr. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 zurückgehen, im Arzneimittelgesetz umgesetzt. Diese Sondervorschriften werden im Einzelnen erläutert.

Schlüsselwörter

Arzneimittel für neuartige Therapien · Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 · Arzneimittelgesetz · 15. AMG-Novelle

Regulation (EC) No. 1394/2007 on advanced therapy medicinal products. Incorporation into national law

Abstract

Regulation (EC) No. 1394/2007 has created a new legal framework for advanced therapy medicinal products (gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered products). The Regulation is directly applicable in the Member States of the European Union and, in principle, requires no incorporation into national law. However, the amendment of Directive 2001/83/EC, which results from Regulation (EC) No. 1394/2007, has created a need for incorporation into and amendment of the German Medicinal Products Act. This is one of the objectives of the 15th amendment of the German Medicinal Products Act. In particular,

the definition “advanced therapy medicinal products” and the special provisions for advanced therapy medicinal products prepared on a non-routine basis, which are based on the special provisions contained in Art. 28 No. 2 of Regulation (EC) No. 1394/2007, are to be incorporated into the German Medicinal Products Act. These special provisions will be explained in detail.

Keywords

Advanced therapy medicinal products · Regulation (EC) No. 1394/2007 · German Medicinal Products Act · 15th amendment of the German Medicinal Products Act

Wissenschaft und Technik im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien Rechnung getragen und der Vollzugspraxis zugleich eine flexible und konkretisierbare Begriffsbestimmung zur Verfügung gestellt werden.

Nach der Gesetzesbegründung liegt eine Herstellung in geringem Umfang vor, wenn sie für eine kleine Patientenzahl in einer geringen Menge erfolgt, wobei auch eine geringe Häufigkeit gegeben sein darf [10]. Werden Arzneimittel für neuartige Therapien in geringem Umfang auf der Grundlage einer routinemäßigen Herstellung hergestellt, müssen darüber hinaus für den einzelnen Patienten medizinisch begründete Abweichungen im Herstellungsverfahren hinzutreten, damit die Ausnahmeregelung greifen kann. Ob die genannten Voraussetzungen vorliegen, ist im konkreten Einzelfall von den zuständigen Landesbehörden im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut zu klären.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei Art. 28 Nr. 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 und damit auch bei dem neuen § 4b AMG um eine Ausnahmenvorschrift handelt, sind der Auslegung enge Grenzen gesetzt. Nach dem Willen des europäischen und des deutschen Gesetzgebers sollen Arzneimittel für neuartige Therapien grundsätzlich mit dem Ziel der zentralen Zulassung entwickelt werden. Auch bei einer Herstellung in geringem Umfang über einen längeren Zeitraum hinweg können die für eine zentrale Zulassung erforderlichen Erkenntnisse zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gewonnen werden.

Die für die zentrale Zulassung erforderliche Sammlung von Erkenntnissen ermöglicht § 4b Abs. 2 Nr. 2 AMG. Diese Alternative ist sowohl für bereits legal am Markt befindliche Arzneimittel für neuartige Therapien [11] als auch für zukünftige Arzneimittel für neuartige Therapien anwendbar. Liegen die notwendigen Erkenntnisse für eine zentrale Zulassung noch nicht vor, dürfen diese Arzneimittel im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes nur mit Genehmigung des Paul-Ehrlich-Instituts an andere abgegeben und angewendet werden. Eine Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Arzneimitteln für neuartige Therapien wird damit in Deutschland auch im

Vorfeld der zentralen Zulassung grundsätzlich ermöglicht.

Anforderungen an nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien

Für nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien gelten nach § 4b Abs. 1 AMG die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes (mit Ausnahme des 4. und 7. Abschnitts) sowie Art. 14 Abs. 1 und Art. 15 Abs. 1 bis 6 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 entsprechend. Die EG-Vorschriften gelten mit der Maßgabe, dass die dort genannten Amtsaufgaben und Befugnisse entsprechend den ihnen nach dem Arzneimittelgesetz übertragenen Aufgaben von der zuständigen Behörde (zum Beispiel Herstellungserlaubnis) oder der zuständigen Bundesoberbehörde (zum Beispiel Genehmigung) wahrgenommen werden.

Nach § 4b Abs. 3 Satz 1 AMG dürfen Arzneimittel im Sinne des § 4b Abs. 1 Satz 1 AMG nur dann an andere abgegeben werden, wenn sie durch das Paul-Ehrlich-Institut genehmigt worden sind. Für die Herstellung von nicht routinemäßig hergestellten Arzneimitteln und deren Inverkehrbringen (Abgabe an andere) ergeben sich somit folgende regulatorische Anforderungen:

- Erlaubnis für die Gewinnung und die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen nach § 20b AMG, soweit menschliche Gewebe und Zellen als Ausgangsmaterial verwendet werden⁴,
- Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG und
- Genehmigung nach § 4b Abs. 3 AMG.

Die Anforderungen an die Genehmigung in § 4b Abs. 3 AMG sind der Genehmigung für bekannte Gewebezubereitungen nach § 21a AMG nachgebildet. Im Vergleich zu den Anforderungen an die zentrale Zulassung sind die an nicht routine-

mäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien vereinfacht. Die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Produkte wird durch das Genehmigungsverfahren nach § 4b Abs. 3 AMG gewährleistet. Da nach Art. 28 Nr. 2 Abs. 2 Satz 2 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 die spezifischen Qualitätsnormen denen entsprechen müssen, die auf Gemeinschaftsebene für zentral zulassungspflichtige Arzneimittel für neuartige Therapien gelten, richten sich die Anforderungen an die Herstellung nach § 13 AMG. Im Hinblick auf die Pharmakovigilanz gelten die Dokumentations- und Meldepflichten des § 63b AMG sowie Art. 14 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, im Hinblick auf die Rückverfolgbarkeit der Arzneimittel aus menschlichen Geweben oder Zellen Art. 15 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007, § 13c TPG [12] und die TGP-GewV [13].

Genehmigung für das Inverkehrbringen, § 4 Abs. 3 AMG

Wie zuvor ausgeführt, dürfen nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien nur dann an andere abgegeben und damit in Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, nach § 4b Abs. 3 AMG genehmigt worden sind. Für die Genehmigungsanforderungen gilt § 21a Abs. 2 bis 8 AMG entsprechend. Können die erforderlichen Angaben und Unterlagen zur Funktionalität und den Risiken nach § 21a Abs. 2 Nr. 6 AMG nicht erbracht werden, kann der Antragsteller Angaben und Unterlagen über die Wirkungsweise, die voraussichtliche Wirkung und mögliche Risiken beifügen. Dem Antrag ist die Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG beizufügen, vergleiche § 4b Abs. 3 in Verbindung mit § 22 Abs. 4 AMG.

Um nachzuprüfen, ob die Voraussetzungen der Ausnahmenvorschrift weiterhin vorliegen, muss der Inhaber der Genehmigung in bestimmten Zeitabständen dem Paul-Ehrlich-Institut Unterlagen über den Umfang der Herstellung und über die gewonnenen Erkenntnisse für die umfassende Beurteilung des Arzneimittels vorlegen. Die Zeitabstände werden vom Paul-Ehrlich-Institut im kon-

⁴ Die Gewinnung der für die Herstellung autologer biotechnologisch bearbeiteter Produkte erforderlichen geringen Mengen autologen Blutes wird mit der 15. AMG-Novelle dem § 20b AMG unterstellt, vgl. § 13 Abs. 1a Nr. 2 AMG.

kreten Einzelfall festgelegt. Die Genehmigung ist zurückzunehmen, wenn nachträglich bekannt wird, dass eine der Voraussetzungen von § 4b Abs. 1 Satz 1 AMG nicht vorgelegen hat. Sie ist zu widerrufen, wenn eine der Voraussetzungen nicht mehr gegeben ist. Ein Ermessen kommt dem Paul-Ehrlich-Institut insoweit nicht zu.

Der Vollzug des Arzneimittelgesetzes und damit des neuen § 4b AMG obliegt den zuständigen Landesbehörden. Um in dem hochinnovativen und sich rasch entwickelnden Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien eine möglichst bundeseinheitliche Vollzugspraxis zu gewährleisten, hat der Gesetzgeber im Rahmen seiner Kompetenzen Verfahrensvorschriften geschaffen. In Anlehnung an § 11 Satz 2 AMGvV [14] entscheidet über Anfragen zur Genehmigungspflicht nach § 4b AMG die zuständige Landesbehörde im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. Des Weiteren entscheidet das Paul-Ehrlich-Institut über die Genehmigungspflicht eines Arzneimittels für neuartige Therapien, wenn die zuständige Landesbehörde einen entsprechenden Antrag beim Paul-Ehrlich-Institut gestellt hat, §§ 4b Abs. 4 Satz 2, 21 Abs. 4 AMG. Die fachliche Beratung durch das Paul-Ehrlich-Institut wurde bereits im Vorfeld des neuen § 4b AMG von den zuständigen Landesbehörden genutzt, wie aus den Stellungnahmen der Länder und des Paul-Ehrlich-Instituts zum Erfahrungsbericht der Bundesregierung zum Gewebegesetz hervorgeht.

Übergangsvorschriften

Nach Art. 29 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 dürfen Arzneimittel für neuartige Therapien, die sich zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Verordnung bereits legal in der Gemeinschaft (das heißt in dem jeweiligen Mitgliedstaat) in Verkehr befunden haben, bis zum 29. Dezember 2011 – im Fall der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte bis zum 29. Dezember 2012 – weiter in Verkehr gebracht werden. Danach bedürfen sie für das Inverkehrbringen einer zentralen Zulassung.

Diese Übergangsvorschrift findet keine Anwendung auf nicht routinemäßig

hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien. Diese dürfen auch nach Ablauf der Übergangsfrist ohne zentrale Zulassung unter den genannten Voraussetzungen in Verkehr gebracht werden. Für den Antrag auf Genehmigung nach § 4b AMG sieht § 144 Abs. 2 AMG für diese Arzneimittel eine Übergangsfrist von zwölf Monaten – für biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte eine Übergangsfrist von 17 Monaten – vor. Die Fristen ermöglichen den Antragstellern eine Erstellung der erforderlichen Unterlagen.

Ausblick

Im Gesetzgebungsverfahren ist die Neuregelung des § 4b AMG für nicht routinemäßig hergestellte Arzneimittel für neuartige Therapien auf breite Zustimmung bei den Fachkreisen gestoßen. Sie ist das Ergebnis eines intensiven Austausches mit den Fachkreisen und den für den Vollzug zuständigen Bundes- und Landesbehörden, der durch eine Vielzahl von Veranstaltungen und Maßnahmen begleitet wurde (zum Beispiel im Rahmen der Task Force „Pharma“ des Bundesministeriums für Gesundheit [15], Symposium des Paul-Ehrlich-Instituts zu Arzneimitteln für neuartige Therapien und Regenerative Medizin im November 2008 und nicht zuletzt im Rahmen der 15. AMG-Novelle).

Für den weiteren Fortschritt auf dem Gebiet der Arzneimittel für neuartige Therapien kommt es nun darauf an, dass die auf diesem Gebiet tätigen Hersteller und Forschergruppen in Kontakt mit den zuständigen Behörden und Stellen tragfähige Lösungen insbesondere für die klinische Prüfung, die Genehmigung und die zentrale Zulassung wie auch die Erstattung finden. Das Paul-Ehrlich-Institut, die EMA und weitere relevante Stellen stehen den Herstellern und in diesem Feld tätigen Forschergruppen mit ihrem Know-how zur Seite.

Die Regelung des neuen § 4b AMG ist mit der hohen Erwartung verbunden, dass sie den Herstellern und Forschergruppen den Weg zur zentralen Zulassung von Arzneimitteln für neuartige Therapien ebnet, damit Deutschland seine herausragende Stellung im europäischen Wettbewerb beibehalten und ausbauen kann. Auf

diese Weise sollen neuartige Therapieansätze zur Heilung, Linderung und Verhütung von bislang nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Krankheiten eine ausbaufähige Entwicklungschance haben mit dem Ziel besserer Therapiemöglichkeiten für die Patientinnen und Patienten in Europa.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Straßburger
Bundesministerium für Gesundheit
Rochusstr. 1, 53123 Bonn
jana.strassburger@bmg.bund.de

Literatur

1. Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union in der Fassung des Vertrages von Lissabon zur Änderung des Vertrages über die Europäische Union und des Vertrages zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft vom 13. Dezember 2007, ABl. C 306 vom 17. Dezember 2007, S. 1
2. Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, ABl. L 324, S. 121
3. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. Nr. L 311 S. 67, zuletzt geändert durch Richtlinie 2009/120/EG vom 14. September 2009, ABl. L 242, S. 3
4. Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 159, S. 46
5. BGBl. I vom 22. Juli 2009, S. 1990
6. Richtlinie 2009/120/EG der Kommission vom 14. September 2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien, ABl. L 242, S. 3
7. Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007
8. Transfusionsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28.8.2007, BGBl. I, S. 2169, zuletzt geändert durch Gesetz vom 17. Juli 2009, BGBl. I, S. 1990
9. Siehe für den Bereich der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte zum Beispiel die Anforderungen an die Qualifikation des ärztlichen Personals für die autologe Chondrozytenimplantation (ACI) nach den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus vom 21. März 2006, zuletzt geändert am 23. April 2009, abrufbar im Internet unter <http://www.g-ba.de>
10. Bundesrats-Drucksache 171/09, S. 69
11. Übergangsvorschrift Art. 29 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007
12. Transplantationsgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. September 2007, BGBl. I, S. 2206, zuletzt geändert durch Gesetz vom 17. Juli 2009, BGBl. I, S. 1990
13. TPG-Gewebeverordnung vom 26. März 2008, BGBl. I, S. 512
14. Allgemeine Verfahrensvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes vom 29. März 2006, BAnz Nr. 63 vom 30. März 2006, S. 2287
15. Dritter Bericht der Task Force „Pharma“ zur Verbesserung der Standortbedingungen und der Innovationsmöglichkeiten der pharmazeutischen Industrie in Deutschland, S. 13 ff., März 2009, abrufbar im Internet unter <http://www.bund.bmg.de>